



⑫ **A Terinzagel gging** ⑪ **8304129**

Nederland

⑬ **NL**

- ⑭ **Werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal; daarvoor geschikt tweecomponentenpakket.**
- ⑮ **Int.Cl.: A61L 27/00, A61K 6/06, C04B 35/66.**
- ⑯ **Aanvrager: Klaas de Groot te Heemstede.**
- ⑰ **Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.**

- ⑱ **Aanvraag Nr. 8304129.**
- ⑲ **Ingediend 1 december 1983.**
- ⑳ --
- ㉑ --
- ㉒ --
- ㉓ --
- ㉔ --

- ㉕ **Ter inzage gelegd 1 juli 1985.**

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal;
daarvoor geschikt tweecomponentenpakket.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal op basis van korrelvormig bioactief keramisch biomateriaal.

Uit een artikel van K. Groot in Med. Progr. Technol. 9, 129-136 (1982) zijn implantatie-materialen bekend, waaronder ook korrelvormige bioactieve keramische biomaterialen, die gebruikt kunnen worden voor het opvullen van gaten in bot- en tandweefsel. De term "biomaterialen" duidt op materialen, die voor het vervangen van bot- en tandweefsel kunnen worden toegepast. Naar hun fysisch-chemische eigenschappen kunnen de biomaterialen worden onderscheiden in (1) metalen, (2) kunststoffen, (3) keramische materialen, en (4) samengestelde of composietmaterialen, bijv. metaal-keramiek combinaties (cermets). Biologisch kan men deze produkten onderscheiden in (1) inerte materialen en (2) bioactieve materialen, al naar gelang er niet of wel een directe binding tussen het bot-, bind- of epitheelweefsel en het geïmplanteerde materiaal (het implantaat) optreedt.

Biologisch gezien worden keramische implantaten algemeen als meest acceptabel, ook wel aangeduid als meest biocompatibel, beschouwd. Voorbeelden van inerte keramische biomaterialen zijn aluminiumoxyde en een diamantachtig koolstofderivaat. Bioactieve keramische biomaterialen zijn materialen, die ten minste in vivo en ten minste aan de buitenkant een fysisch-chemische structuur en samenstelling vertonen, die overeenkomt met één of meer structuren en samenstellingen welke in de anorganische fase van bot- of tandweefsel voorkomen. Voorbeelden van dergelijke bioactieve keramische biomaterialen zijn apatiet, fluorapatiet, α - of β -whitlockiet, calciumcarbonaat, magnesiumhoudend β -whitlockiet, calciumfosfaat, en glaskeramiek zoals de handelsprodukten Ceravital (Leitz, Duitsland) en Bioglas.

Deze bekende bioactieve keramische biomaterialen worden in

0304129

korrelvormige toestand als implantatie-materiaal gepresenteerd. Ze kunnen bijvoorbeeld met behulp van een naaldloze spuit samen met water of een fysiologische zoutoplossing in het op te vullen gat in het bot- of tandweefsel worden aangebracht.

5 Een nadeel van dit bekende implantatie-materiaal is echter, dat de korrels zowel tijdens de applicatie als naderhand moeilijk op hun bestemde plaats kunnen worden gehouden. Een significant deel van de korrels stroomt weg, komt op verkeerde plaatsen terecht en kan daar later problemen veroorzaken. De hantering van het bekende implantatie-
10 materiaal is dan ook lastig en om de korrels na applicatie op hun bestemde plaats te houden moeten bijzondere maatregelen worden getroffen, zoals het gebruik van een afdekking over het behandelde bot- of tandweefseldefect. Bovendien kunnen met deze bekende implantatie-materialen slechts betrekkelijk kleine ruimtes worden opgevuld.

15 De uitvinding verschaft nu een werkwijze van de in de aanhef vermelde soort die deze nadelen opheft en gekenmerkt wordt doordat een poedervormig materiaal, dat korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 200 μ m en calciumsulfaat omvat, met behulp van water, waarbij zich in het poedervormige materiaal en/of
20 in het water verder een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplosbaar fosfaatzout bevinden, tot een pasta wordt aangemaakt.

De werkwijze volgens de uitvinding leidt tot een pasteus implantatie-materiaal, dat gedurende enkele minuten verwerkbaar is en na verloop van tijd uithardt. Voor de pasteuze consistentie direkt na
25 het mengen van het poedervormige materiaal met de waterhoudende vloeistof en de latere harde consistentie zijn chemische reacties tussen het water-oplosbare alginaatzout, het water-oplosbare fosfaatzout en het calciumsulfaat in waterig milieu verantwoordelijk. Van deze reacties is reeds eerder gebruik gemaakt bij het bereiden van afdrukmaterialen, dat
30 wil zeggen materialen waarmee nauwkeurige negatieven van tanden en kiezen kunnen worden verkregen (zie Peyton et al, Restorative Dental Materials, 4de editie, C.V. Mosby Co., U.S.A., (1971), blz. 187-191). De harding is een gevolg van de reactie in water tussen het water-oplosbare alginaatzout en het calciumsulfaat, waarbij een gel van calcium-

8304129

alginaat wordt gevormd. Om voldoende tijd voor verwerking te verzekeren is een water-oplosbaar fosfaatzout aanwezig, dat de calciumionen invangt onder vorming van calciumfosfaat. Pas wanneer de fosfaationen zijn verbruikt kan daarna de gelvormende reactie tussen het water-oplosbare alginaatzout en de resterende hoeveelheid calciumionen aanvangen.

Bekende afdrukmaterialen bevatten doorgaans ook vulstoffen om een goed hanteerbare consistentie te verkrijgen. Een gebruikelijke vulstof is bijvoorbeeld calciumcarbonaat. Teneinde echter een nauwkeurige, fijn gedetailleerde afdruk mogelijk te maken wordt zeer fijne vulstof toegepast, met deeltjesgrootten van ten hoogste 20 à 30 μm , liever nog ten hoogste 5 à 10 μm . Wat de samenstelling van het implantatiemateriaal volgens de uitvinding betreft, onderscheidt dit zich ten minste van bekende afdrukmaterialen door de aanwezigheid van korrels met afmetingen van ten minste 200 μm .

Het heeft volgens de uitvinding de voorkeur dat korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μm worden toegepast. Een grotere deeltjesgrootte impliceert grotere ruimtes tussen de individuele korrels, welke tussenruimtes ook wel microporiën worden genoemd (zie K. de Groot in Ceramics in Surgery, ed. P. Vincenzini, 1983, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, blz. 79-90), en is bevorderlijk voor ingroei van bot- en tandweefsel. Te kleine korrels, d.w.z. kleiner dan 200 μm , zouden botingroei belemmeren en zijn daarom voor gebruik in implantatiemateriaal niet geschikt. Een praktische bovengrens voor de deeltjesgrootte is ongeveer 4 mm, hoewel grotere deeltjes ook bruikbaar zijn.

Wat de samenstelling van het implantatiemateriaal volgens de uitvinding betreft, heeft het de voorkeur dat 50-95 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1-20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2-15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1-5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout.

Om een gemakkelijke hanteerbare pasteuze consistentie te verkrijgen heeft het de voorkeur dat 30-50 ml water op 100 gram droge stof wordt toegepast. Kleinere in grotere hoeveelheden, bijv. 20 ml of 60 ml water op 100 gram droge stof, zijn echter nog goed bruikbaar.

In beginsel kunnen zowel het water-oplosbare alginaatzout als

8304129

het water-oplosbare fosfaat-zout zich in de poedervormige component bevinden, terwijl de waterhoudende vloeistof uit water bestaat. Om voortijdige reacties te voorkomen moet de poedervormige component dan wel goed droog worden gehouden. Het verdient dan ook de voorkeur, dat
5 slechts één van genoemde water-oplosbare zouten zich in de poedervormige component bevindt, terwijl de andere zich opgelost in het water bevindt.

De meeste voorkeur heeft, dat het water-oplosbare alginaatzout via het poedervormige materiaal en het water-oplosbare fosfaat-zout via het water worden toegevoerd.

10 Alle andere mogelijkheden, met inbegrip van een uitvoeringsvorm, waarbij zich beide water-oplosbare zouten in het water bevinden, worden echter door de uitvinding omvat.

De water-oplosbare zouten zijn bij voorkeur alkalimetaalzouten, in het bijzonder het natrium- of kaliumzout.

15 Een belangrijk voordeel van het implantatie-materiaal volgens de uitvinding is, dat het veel eenvoudiger verwerkbaar is dan het bekende korrelvormige materiaal. Na vermenging van de componenten wordt een kneedbare pasta verkregen, die zonder verlies van materiaal goed op de bestemde plaats kan worden aangebracht en kan worden gemodelleerd. De
20 in de pasta aanwezige korrels van bioactief keramisch biomateriaal kunnen niet wegvloeien, noch tijdens het aanbrengen, noch later. Het uitgeharde alginaat is biocompatibel en wordt na verloop van tijd in vivo geabsorbeerd; in dezelfde tijd wordt de functie van het alginaat overgenomen door ingegroeid bot- of tandweefsel, zodat een volmaakte opvulling
25 van het bot- of tandweefseldefect resulteert. Het pasteuze implantatiemateriaal volgens de uitvinding is bovendien ook geschikt voor het opvullen van grotere gaten en lege ruimtes, bijvoorbeeld tussen bot en een ingebrachte prothese.

De uitvinding verschaft tevens een tweecomponentenpakket voor
30 het bereiden van een implantatie-materiaal, bestaande uit een poedervormige component en een waterhoudende vloeistof, waarbij de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 200 μ m en calciumsulfate omvat, en
35 waarbij zich in de poedervormige component en/of in de waterhoudende vloeistof een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplosbaar fosfaat-

8304129

zout bevinden.

Zoals eerder in verband met de werkwijze volgens de uitvinding is opgemerkt, heeft het de voorkeur dat de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μ m bevat; dat 50 - 90 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1 - 20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2 - 15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1 - 5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout; dat het water-oplosbare alginaatzout zich in de poedervormige component en het water-oplosbare fosfaatzout zich in de waterhoudende vloeistof bevinden; en dat 30 - 50 ml water op 100 gram droge stof aanwezig is.

De uitvinding zal thans aan de hand van enkele voorbeelden nader worden toegelicht.

15 Voorbeeld I

Men bereidde een poedervormig materiaal, bestaande uit 6 gram kaliumalginaat, 90 gram apatietkorrels met een deeltjesgrootte van 250 - 350 μ m, 0,8 gram kaliumfosfaat en 4 gram calciumsulfaat dihydraat. Dit poedervormige materiaal werd door schudden vermengd met 40 ml water, waarbij een goed verwerkbare pasta werd verkregen.

Voorbeeld II

25 Men bereidde een poedervormig materiaal, bestaande uit 6 gram kaliumalginaat, 90 gram calciumcarbonaatkorrels met een deeltjesgrootte van 250 - 350 μ m, en 4 gram calciumsulfaat dihydraat. Men vermengde dit poedervormige materiaal door schudden met 40 gram van een waterige oplossing van 0,2 % kaliumfosfaat, waarbij een goed verwerkbare pasta werd verkregen.

Voorbeeld III

Men bereidde een poedervormig materiaal, bestaande uit 8 gram kaliumalginaat, 70 gram 8-whitlockietkorrels met een deeltjesgrootte van 2-4 mm, 0,6 gram kaliumfosfaat en 3 gram calciumsulfaatdihydraat. Dit poedervormige materiaal werd door schudden vermengd met 40 ml water, waarbij een goed verwerkbare pasta werd verkregen.

8304129

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van een implantatie-materiaal op basis van korrelvormig bioactief keramisch biomateriaal, met het kenmerk, dat een poedervormig materiaal, dat korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 200 μ m en
5 calciumsulfaat omvat, met behulp van water, waarbij zich in het poedervormige materiaal en/of in het water verder een water-oplosbaar alginaatzout en een water-oplosbaar fosfaatzout bevinden, tot een pasta wordt aangemaakt.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat korrels
10 van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μ m worden toegepast.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat 50 - 95 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1 - 20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2 - 15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1 - 5 gew.%
15 door water-oplosbaar fosfaatzout.
4. Werkwijze volgens een of meer van de conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat het water-oplosbare alginaatzout via het poedervormige materiaal en het water-oplosbare fosfaatzout via het water worden toe-
20 gevoerd.
5. Werkwijze volgens een of meer van de conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat 30 - 50 ml water op 100 gram droge stof wordt toegepast.
6. Tweecomponentenpakket voor het bereiden van een implantatie-
25 materiaal, bestaande uit een poedervormige component en een waterhoudende vloeistof, waarbij de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 200 μ m en calciumsulfaat omvat, en waarbij zich in de poedervormige component en/of in de waterhoudende vloeistof een water-oplosbaar alginaatzout
30 en een water-oplosbaar fosfaatzout bevinden.

8304129

7. Tweecomponentenpakket volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de poedervormige component korrels van bioactief keramisch biomateriaal met een korrelgrootte van ten minste 250 μ m bevat.
8. Tweecomponentenpakket volgens conclusie 6 of 7, met het kenmerk, dat 50 - 95 gew.% van de droge stof wordt gevormd door korrels van bioactief keramisch biomateriaal, 1 - 20 gew.% door water-oplosbaar alginaatzout, 2 - 15 gew.% door calciumsulfaat (als halfhydraat), en 0,1 - 5 gew.% door water-oplosbaar fosfaatzout.
9. Tweecomponentenpakket volgens een of meer van de conclusies 6 - 8, met het kenmerk, dat het water-oplosbare alginaatzout zich in de poedervormige component en het water-oplosbare fosfaatzout zich in de waterhoudende vloeistof bevinden.
10. Tweecomponentenpakket volgens een of meer van de conclusies 6 - 9, met het kenmerk, dat 30 - 50 ml water op 100 gram droge stof aanwezig is.

8304129